

10.506.422

02-08-05

PCT/JP03/02506

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

04.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 3月 6日

REC'D 25 APR 2003

出願番号
Application Number:

特願2002-060618

[ST.10/C]:

[JP2002-060618]

出願人
Applicant(s):

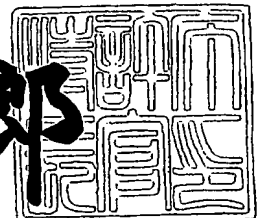
富山化学工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3024572

【書類名】 特許願

【整理番号】 PAT1123

【提出日】 平成14年 3月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C257/18

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県魚津市住吉 2 7 6 4 番地の 4

 【氏名】 林 一也

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県富山市大泉本町 2 丁目 1 番地の 6

 【氏名】 尾島 克二

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県射水郡小杉町戸破 2 6 3 4 番地の 2

 【氏名】 堀 耕造

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県富山市下奥井 1 丁目 6 番 2 7 号

 【氏名】 奥城 法之

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町久金新 1 2 6 番地 3 3

 【氏名】 満山 順一

【特許出願人】

 【識別番号】 000003698

 【氏名又は名称】 富山化学工業株式会社

 【代表者】 中野 克彦

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 011268

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1



【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

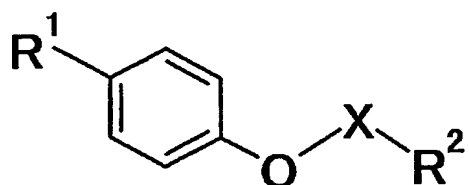
【発明の名称】 新規なベンズアミジン誘導体またはその塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

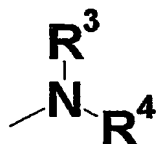
【化 1】



「式中、Xは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基を；R¹は、保護または置換されていてもよいアミノ基を；R²は、

(1) 式

【化 2】



「式中、R³は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を；R⁴は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」、

(2) 式

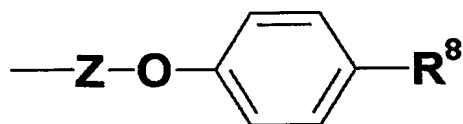
【化 3】



「式中、Yは、置換されていてもよいC₂-6アルキレンまたはC₃-6アルケニレン基を；R⁵およびR⁶は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を；R⁷は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキ

ル、アルケニル基または式、

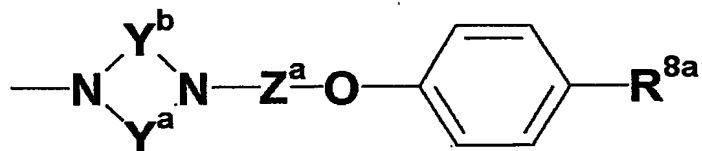
【化4】



「式中、Zは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基、 R^8 は、保護または置換されていてもよいアミノ基をそれぞれ示す。」で表される基を示す。」、または、

(3) 式

【化5】



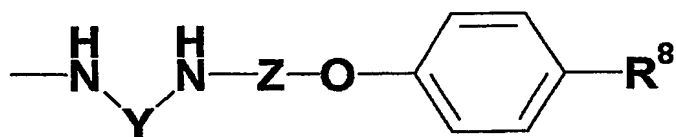
「式中、 Y^a および Y^b は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} アルキレン基を； Z^a は、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8a} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」

をそれぞれ示す。」で表されるベンズアミジン誘導体またはその塩。

【請求項2】

R^1 が、保護されていてもよいアミノ基； R^2 が、式

【化6】



「式中、Yは、置換されていてもよい C_{2-6} アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を；Zは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基、 R^8 は、保護または置換されていてもよいアミノ基をそれぞれ示す。」で表される基を；Xが、アルキレン基である請求項1記載のベンズアミジン誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗真菌活性を有する新規なベンズアミジン誘導体またはその塩に関する。

【0002】

【従来技術】

侵襲性カンジダ症等の重篤な深在性真菌症は、しばしば致死性疾患となる。本来、カンジダ等の真菌に対する宿主生体側の主要な防御機構は、好中球による非特異免疫によると考えられており、この防御機構が正常に機能している場合には真菌に感染する危険性は少ない。しかしながら、近年、この生体の免疫機能の低下をもたらす悪性腫瘍（特に、急性白血病、悪性リンパ腫等の造血器系悪性腫瘍）およびエイズ等の基礎疾患を有する患者数の増加、制癌剤・免疫抑制剤等の多用、抗菌抗生物質・ステロイドホルモンの多用、長期にわたる中心静脈栄養および静脈カテーテルの使用等により深在性真菌症に罹患する危険が増大している（臨床と微生物、第17巻、第265頁、1990年）。

このような深在性真菌症の治療を適用とした薬剤は、抗菌剤と比較してはるかに少なく、アムホテリシンB、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾールおよびイトラコナゾールの5種類にすぎない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

アムホテリシンBは、真菌に対する殺菌作用が非常に強い反面、腎毒性等の強い副作用の問題があり、臨床使用には制約がある。また、フルシトシンは連用により早期に耐性化する等の問題があるため、現在では単独で使用されることは希である。その他の薬剤は、その構造的特徴から、いずれもアゾール系抗真菌剤と総称され、その真菌に対する殺菌作用は、アムホテリシンBのそれに比べて一般に劣る傾向にあるが、有効性と安全性の兼ね合いから、現在、最も多用されている（臨床と微生物、第21巻、第277頁、1994年）。

現在、フルコナゾールの反復投与を受けたエイズ患者の口腔咽頭カンジダ症病

巢からフルコナゾール耐性カンジダ・アルビカンス (*C.albicans*) が30%以上と高頻度に検出されるようになり、しかも耐性株の多くはイトラコナゾールおよびそのほかのアゾール系薬剤にも交叉耐性を示す。さらに慢性粘膜皮膚カンジダ症または深在性カンジダ症を発症した非エイズ患者についても耐性株の分離が報告されている。(臨床と微生物、第28巻、第57頁、2001年)。

このようにごく少数に限られる薬剤のいずれかに耐性の問題が起こるならば、増加の一途を辿っている深在性真菌症患者のマネジメントに深刻な影響を与えることは必至である(臨床と微生物、第28巻、第51頁、2001年)。

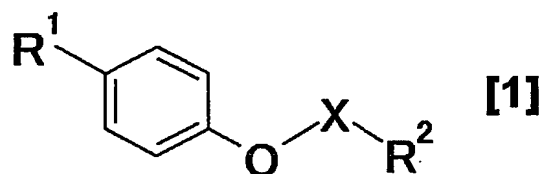
そのため、既存の薬剤とは作用機作が異なり、アゾール耐性菌にも効果があり、副作用が少ない抗真菌剤が強く望まれている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、フェノキシ基のベンゼン環のパラ位にアミジノ基を導入した一般式〔1〕

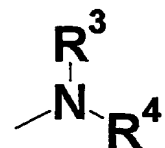
【化7】



「式中、Xは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基を；R¹は、保護または置換されていてもよいアミジノ基を；R²は、

(1) 式

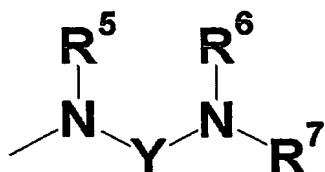
【化8】



「式中、R³は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を；R⁴は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」、

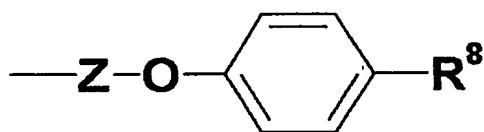
(2) 式

【化 9】



「式中、Yは、置換されていてもよいC₂－6アルキレンまたはC₃－6アルケニレン基を；R⁵およびR⁶は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を；R⁷は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式、

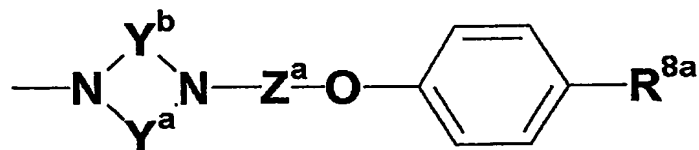
【化 10】



「式中、Zは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基、R⁸は、保護または置換されていてもよいアミノ基をそれぞれ示す。」で表される基を示す。」、または、

(3) 式

【化 11】



「式中、Y^aおよびY^bは、同一または異なって置換されていてもよいC₂－4アルキレン基を；Z^aは、置換されていてもよいアルキレンまたはアルケニレン基、R^{8a}は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」

をそれぞれ示す。」で表される新規なベンズアミジン誘導体またはその塩が優れた抗真菌活性を有することを見出し、本発明を完成した。以下、本発明を詳細に

説明する。

【0005】

【発明の実施の形態】

以下、本発明化合物について詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を；ハロゲノ低級アルキル基とは、たとえば、フルオロメチル、クロロメチル、ブromoメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチルおよびクロロプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲノ- C_{1-6} アルキル基を；低級アルコキシ低級アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、メトキシエチルおよびエトキシエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基を；ヒドロキシ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよびヒドロキシプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルおよびアミノプロピルなどの直鎖状または分枝鎖状のアミノ- C_{1-6} アルキル基を；カルボシキル低級アルキル基とは、たとえば、カルボキシル基で置換されている直鎖状および分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を；

【0006】

アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル

、イソブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状および分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルもしくはシクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル基を；シクロアルキルオキシ基とは、たとえば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシもしくはシクロヘキシルオキシなどの C_{3-7} シクロアルキルオキシ基を；シクロアルケニルオキシ基とは、たとえば、シクロペンテニルオキシもしくはシクロヘキセニルオキシなどの C_{5-7} シクロアルケニルオキシ基を；

【0007】

アルキレン基とは、たとえば、エチレン、プロピレン、ブチレン、アミレンもしくはヘキシレンなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキレン基を；アルケニレン基とは、たとえば、ビニレン、プロペニレン、2-ブテニレン、1-ブテニレンおよびイソプロペニレンなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{2-6} アルケニレン基を；

【0008】

アリール基とは、たとえば、フェニル、トリルおよびナフチルなどの基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル、4-メチルベンジルおよびナフチルメチルなどのアル C_{1-12} アルキル基を；アル低級アルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどの基を；アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルなどの基を；

【0009】

アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポ

キシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびイソペンチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルおよびペンチルオキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルコキシカルボニル基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルおよびプロポキシカルボニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を；

【0010】

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とは、たとえば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、*n*-プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルおよびエトキシカルボニルエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基を；低級アルコキシイミノ基とは、たとえば、メトキシイミノおよびエトキシイミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシイミノ基を；アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノおよびオクチルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえば、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルアミノプロピル、プロピルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチルアミノプロピルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル基を；低級アルキリデン基とは、たとえば、メチレン、エチリデン、プロピリデンおよびイソプロピリデンなどの C_{1-6} アルキリデン基を；

【0011】

含窒素複素環式基とは、たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、キナゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；

【0012】

複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基ならびに、たとえば、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；

【0013】

複素環式カルボニル基とは、たとえば、4-ヒドロキシー-2-(5H)-フラノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニルもしくはピロリジノカルボニル基などの複素環式-CO-基を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチル、イソバレリルもしくはプロピオニルなどの直鎖状または分枝鎖状のC₂₋₁₂アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボ

ニル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基およびニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環式カルボニル基などのアシル基を；アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノおよびブチリルアミノなどのような C_{1-6} アシルアミノ基を；アルカノイルオキシ基とは、アセチルオキシおよびプロピオニルオキシなどの C_{2-12} アルカノイルオキシ基を；

【0014】

環状アミノ基とは、たとえば、飽和の環状アミノおよび不飽和の環状アミノ基のいずれでもよく、また当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの異種原子およびカルボニル炭素を含んでいてもよく、さらに単環であっても2～3環性であってもよく、さらに具体的には、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリン-1-イル、ピロール-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、ピペリジノ、ジヒドロアゼピン-1-イルおよびペルヒドロアゼピン-1-イルなどの窒素原子1個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；イミダゾール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、ペルヒドロピラジン-1-イルおよびホモピペラジン-1-イルなどの窒素原子2個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-1-イルおよびペルヒドロ-5-トリアジン-1-イルなどの窒素原子3個以上を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、モルホリノ、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、チオモルホリノ、ホモチオモルホリン-4-イルおよび1,2,4-チアジアゾリン-2-イルなどの窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～4個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；イソインドリン-2-イル、インドリン-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、プリン-7-イルおよびテトラヒドロキノリン-1-イルなどの飽

和または不飽和の2～3環性の環状アミノ基；ならびに5-アザスピロ〔2.4〕ヘプタン-5-イル、2,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン-8-イル、3-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-イル、2-オキサ-5,8-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノナン-8-イル、2,8-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-2-イルおよび7-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-7-イルなどのスピロ式または架橋式の飽和または不飽和の5～12員の環状アミノ基を；

【0015】

アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオおよびイソペンチルチオなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルチオ基を；アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニルおよびオクチルスルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルフィニル基を；アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルホニル基を；アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニル

アミノ、ペンチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、ヘキシルスルホニルアミノ、ヘプチルスルホニルアミノおよびオクチルスルホニルアミノなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-12} アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、たとえば、フェニルスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノなどのアリール- SO_2NH -基を；

【 0 0 1 6 】

低級アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルおよびヘキシルスルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-12} アルキルスルフィニル基を；低級アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルおよびペンチルスルホニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニル基を；低級アルキルカルバモイル基とは、たとえば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルおよびメチルエチルカルバモイルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、*n*-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*n*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノおよびペンチルスルホニルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基を；低級アルキルスルホニルカルバモイル基とは、たとえば、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイル、*n*-プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、*n*-ブチルスルホニルカルバモイル、イソブチルスルホニルカルバモイル、*sec*-ブチルスルホニルカルバモイル、*tert*-ブチルスルホニルカルバモイルおよびペンチルスルホニルカルバモイルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニルカルバモイル基を；

低級アルキルアミノスルホニル基とは、たとえば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルおよびメチルエチルアミノスルホニルなどのモノまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノスルホニル基を；カルボシキル低級アルケニル基とは、たとえば、カルボキシル基で置換されている直鎖状および分枝鎖状のC₂₋₆アルケニル基を；ヒドロキシ複素環式基とは、たとえば、ヒドロキシル基で置換されている複素環式基を；低級アルキル複素環式基とは、たとえば、直鎖および分枝鎖状の低級アルキルで置換された複素環式基を；低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、低級アルコキシで置換された直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁₋₆アルコキシ基を；

【0017】

脱離基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシおよびトリフルオロメチルスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基もしくはパラトルエンスルホニルオキシおよびベンゼンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基などの基をそれぞれ意味する。

【0018】

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、n-ブチルおよびtert-ブチルなどのアルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス（p-メトキシフェニル）メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシルーアルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノーアルキル基；2-（トリメチルシリル）エチルなどのアルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシロキシアルキル基；フタルイミドメチル

およびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式—アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2—（トリメチルシリル）エトキシメチルなどのアルコキシ—アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル—アルコキシ—アルキル基；メチルチオメチルおよび2—メチルチオエチルなどのアルキルチオ—アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ—アルキル基；1,1—ジメチル—2—プロペニル、3—メチル—3—ブテニルおよびアリルなどのアルケニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert—ブチルジメチルシリル、tert—ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert—ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。また、好ましくは、メチル、エチル、イソプロピルおよびイソブチルなどのアルキル基；ベンジルなどのアルアルキル基；ならびにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0019】

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、2—エチルヘキシルオキシカルボニル、p—ニトロベンジルオキシカルボニル、o—ブromoベンジルオキシカルボニル、（モノ—、ジ—、トリ—）クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert—ペンチルオキシカルボニル、tert—ブトキシカルボニル、p—メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4—ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4—（フェニルアゾ）ベンジルオキシカルボニル、2—フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1—ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1—アダマンチルオキシカルボニルおよび8—キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2—メトキシエトキシメチル、2,2,2—トリクロロエトキシメチル、2—（トリメチルシリル）エトキシメチルおよび1—エトキシエチルなどのアルコキシ—アル

キル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのア
 リールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル
 -もしくはアリール-スルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ
 アルキルアミノ-アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン
 、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチ
 ルメチレンなどのアルアルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレン
 などの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカル
 ボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-
 アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシ
 リデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホ
 スホリルなどのジアリール-もしくはジアルアルキルホスホリル基；5-メチル
 -2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複
 素環式アルキル基；トリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0020】

ヒドロキシ基の保護基としては、通常の水素置換基として使用し得
 るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジ
 ルオキシカルボニル、4-ブromoベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベン
 ジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキ
 シカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメ
 チルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカル
 ボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボ
 ニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エ
 トキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(ト
 リフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル
 、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシ
 カルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシ
 カルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセ
 チル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキ
 シアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基

;メチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどのアルキル基;アリルなどのアルケニル基;ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基;テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基;メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシアルキル基;メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-およびアリールスルホニル基;ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0021】

アルデヒド基の保護基としては、通常のアルデヒド基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ジメチルアセタールなどのジアルキルアセタール類ならびに1,3-ジオキソランおよび1,3-ジオキサンなどの5あるいは6員環状アセタール類などが挙げられる。

【0022】

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得る全ての基を含み、たとえば、(モノ-、ジ-、トリ-)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フタロイルおよびスクシニル、メトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、4-フルオロフェニルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルオキシカルボニル、1-アセトキシエトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル-メトキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル

、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニル、エチルチオカルボニル、アラニルおよびロイシルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホンルおよびp-トルエンスルホンルなどのアルキルもしくはアリールスルホンル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；トリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0023】

一般式〔1〕の化合物またはその塩における化合物の塩としては、通常、知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。さらに、上記、塩の中で一般式〔1〕の化合物の好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

【0024】

本発明における R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 における各置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、スルホ基、ホスホリル基、保護されていてもよいカルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アミノスルホニル、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ低級アルキル、環状アミノ、低級アルキルアミノもしくは低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、アルアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルアミノスルホニル基、カルボシキル低級アルキル基、カルボシキル低級アルケニル基、ヒドロキシ複素環式基、低級アルキル複素環式基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシイミノ基および選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0025】

R^1 、 R^8 および R^{8a} における各置換基は、さらに、保護されていてもよいヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、アルアルキル基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0026】

X、Y、 Y^a 、Z、 Z^a における置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイルおよび低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ基、並びに、低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0027】

Y^b における置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ、カルボキシル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基およびケト基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0028】

上記の各置換基の置換基は、さらに各置換基の置換基として例示した基によって置換されていてもよい。

また、各置換基の置換基における複素環式基および環状アミノ基は、さらに、ケト基によって置換されていてもよい。

【0029】

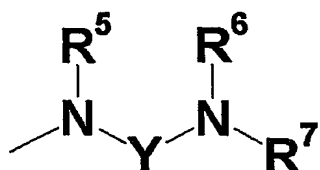
本発明化合物において、好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

R^1 が、保護されていてもよいアミジノ基である化合物が好ましく、アミジノ基である化合物がより好ましい。

X が、置換されていてもよいアルキレン基である化合物が好ましく、アルキレン基がより好ましく、 C_{2-4} アルキレン基がよりさらに好ましい。

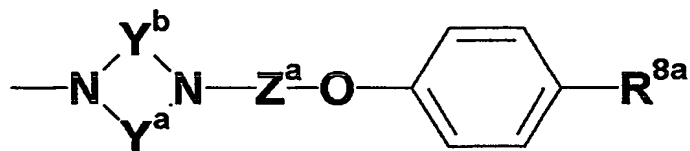
R^2 が、式

【化12】



「式中、Y、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、前記と同様の意味を示す。」、または、式

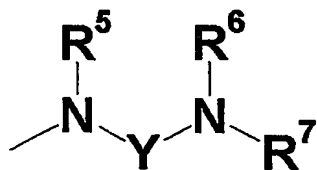
【化13】



「式中、Y^a、Y^b、Z^a および R^{8a} は、前記と同様の意味を示す。」

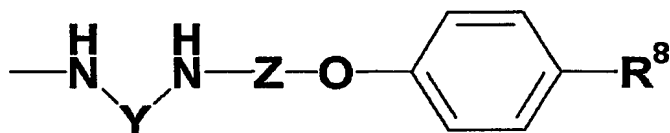
で表される基である化合物が好ましく、式

【化14】



「式中、Y、R⁵、R⁶、R⁷ は、前記と同様の意味を示す。」で表される化合物がより好ましく、式

【化15】



「式中、Y、Z および R⁸ は、前記と同様の意味を示す。」で表される化合物がよりさらに好ましい。

【0030】

R³ が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基である化合物がより好ましい。

R⁴ が、水素原子、アミノ基の保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ基保護基または置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基またはカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基である化合物がよりさらに好ましい。

R⁵ が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基または置換

されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基である化合物がよりさらに好ましい。

R^6 が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基である化合物がよりさらに好ましい。

R^7 が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基または低級アルコキシカルボニルもしくはカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基である化合物がよりさらに好ましい。

R^8 が、保護されていてもよいアミジノ基である化合物である化合物が好ましく、アミジノ基である化合物がより好ましい。

R^{8a} が、保護されていてもよいアミジノ基である化合物である化合物が好ましく、アミジノ基である化合物がより好ましい。

【0031】

Y が、置換されていてもよい C_{2-6} アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-6} アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-3} アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

Y^a が、 C_{2-4} アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} アルキレン基である化合物がより好ましい。

Y^b が、 C_{2-4} アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} アルキレン基である化合物がより好ましい。

Z が、置換されていてもよいアルキレン基である化合物が好ましく、アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

Z^a が、置換されていてもよいアルキレン基である化合物が好ましく、アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

【0032】

本発明において、好ましいアミノ保護基としては、アシル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールチオ基、アルキルースルホニル基、アリールースルホニル基、ジアルキルアミノアルキリデン基、アルアルキリデン基、含窒素アルアルキリデン基、シクロアルキリデン基、含酸素複素環式アルキル基、置換シリル基が挙げられ、さらに好ましくは、アシル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基が挙げられる。

【0033】

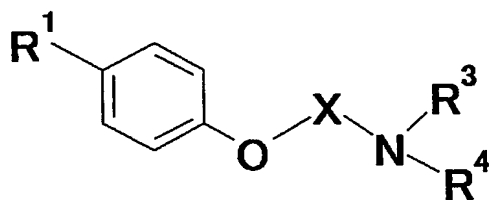
本発明において、好ましいアミノ保護基としては、アシル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールチオ基、アルキルースルホニル基、アリールースルホニル基、含酸素複素環式アルキル基、置換シリル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、アシル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基が挙げられる。

【0034】

本発明化合物中、代表的化合物としては、たとえば、以下の表1～4に記載の化合物が挙げられる。表中、Meは、メチル基を；Etは、エチル基を；Prは、プロピルを；Buは、ブチルを；c-Prは、シクロプロピルを；Cbzは、ベンジルオキシカルボニル基を；Bocは、tert-ブトキシカルボニルを示す。

【0035】

【化16】



【0036】

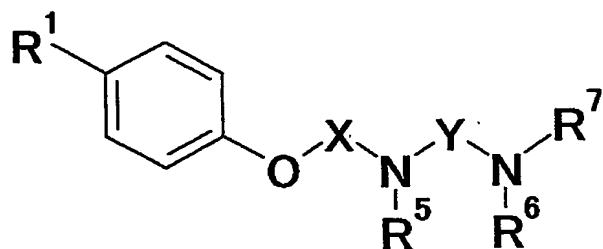
【表1】

R ¹	X	R ³	R ⁴

アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	アセチル
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	Me
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-Pr
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-Bu
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	n-ヘキシル
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	アリル
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	c-Pr
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ COOH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ COOH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₃ COOH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₄ COOH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₅ COOH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ OH
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	アリル	アリル
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	c-Pr	c-Pr
アミジノ	-CH ₂ CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₅ COOH
アミジノ	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H
アミジノ	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	H	H
アミドキシム	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
N-メチルアミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H
N-Cbz-アミジノ	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H

【0037】

【化 17】



【0038】

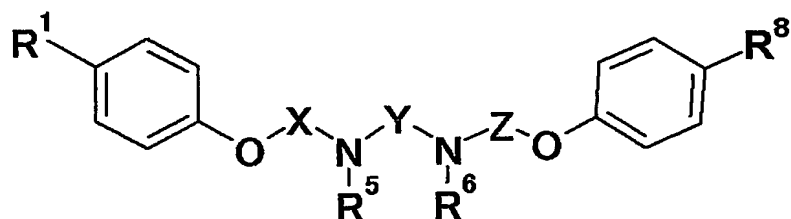
【表 2】

R ¹	X	Y	R ⁵	R ⁶	R ⁷
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	アセチル
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Me
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	Et
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-Pr
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-Bu
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-ペンチル
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	n-ヘキシル
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	アリル
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	c-Pr
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ COOH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ CH ₂ COOH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₃ COOH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₄ COOH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-(CH ₂) ₅ COOH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	アミノエチル
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	Me	Me	H

アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	H	H
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_4^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_4^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	n-ヘキシル
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_4^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	$-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
アミドキシム	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
N-Me-アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H
N-Cbz-アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	H

【0039】

【化18】



【0040】

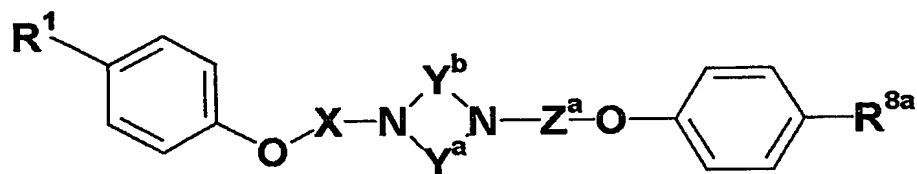
【表3】

R^1	X	Y	Z	R^5	R^6	R^8
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	Boc	Boc	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	Me	Me	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	アリル	アリル	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_3^-$	c-Pr	c-Pr	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_4^-$	$-(\text{CH}_2)_2^-$	$-(\text{CH}_2)_4^-$	H	H	アミジノ

アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_5-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_5-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_6-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_6-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	H	H	アミジノ
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	H	H	アミジノ
アミドキシム	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	アミジノ
N-Me-アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	アミジノ
N-Cbz-アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	アミジノ

【 0 0 4 1 】

【 化 1 9 】



【 0 0 4 2 】

【 表 4 】

R ¹	X	Y ^a	Y ^b	Z ^a	R ^{8a}
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_3-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_2-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_3-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_3-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_2-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_4-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_4-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_6-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	オキサリル	$-(\text{CH}_2)_6-$	アミジノ
アミジノ	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_2-$	カルボニル	$-(\text{CH}_2)_3-$	アミジノ

アミノ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ $-(\text{CH}_2)_2-$ オキサリル $-(\text{CH}_2)_3-$ アミノ

【0043】

また、一般式 [1] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

【0044】

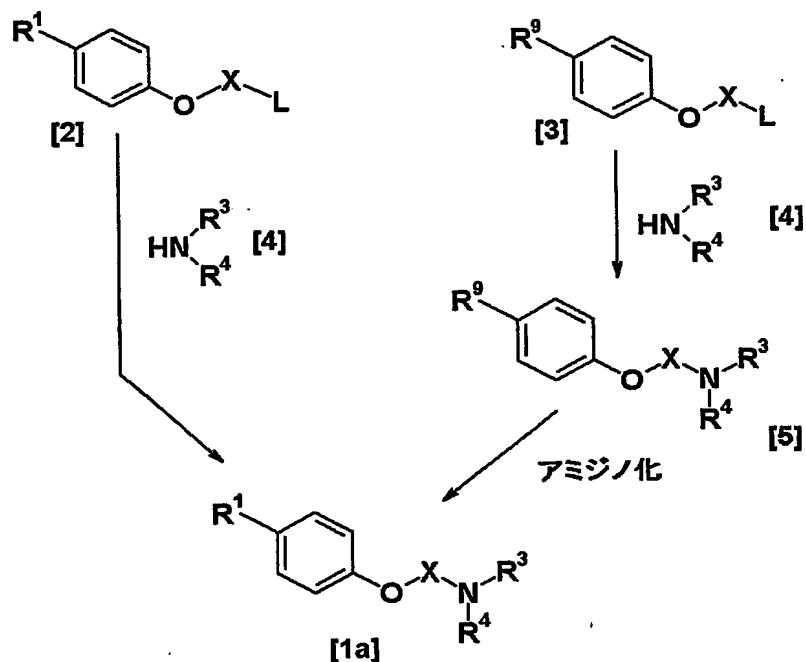
次に、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組合せることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

【製造法1】

一般式 [1a] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式1】



【0045】

「式中、 R^9 は、シアノ基およびアミド基を；Lは、脱離基を；X、 R^1 、 R^3 および R^4 は、それぞれ前記と同様の意味をそれぞれ示す。」

一般式〔2〕および〔3〕の化合物は、たとえば、国際公開番号W096/16947などに記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

一般式〔1a〕の化合物は、一般式〔2〕の化合物を一般式〔4〕の化合物と反応させることにより、または、一般式〔3〕の化合物を一般式〔4〕の化合物と反応させ、一般式〔5〕の化合物を得、一般式〔5〕の化合物をアミノ化することにより製造することができる。

【0046】

（1-a）

一般式〔1a〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔2〕の化合物を一般式〔4〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔4〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に

対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルである

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい

【0047】

(1-b)

一般式[5]の化合物は、製造法(1-a)に準じて、一般式[3]の化合物を一般式[4]の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0048】

一般式[1a]の化合物は、一般式[5]の化合物をアミノ化することにより製造することができる。

アミノ化は、 R^9 がシアノ基の場合、国際公開番号WO96/16947；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J.Med.Chem.)、第36巻、第1811～1819頁、1993年；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)、第64巻、第12～13頁、1999年およびジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー(J.Am.Chem.Soc.)、第107巻、第2743～2748頁、1985年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

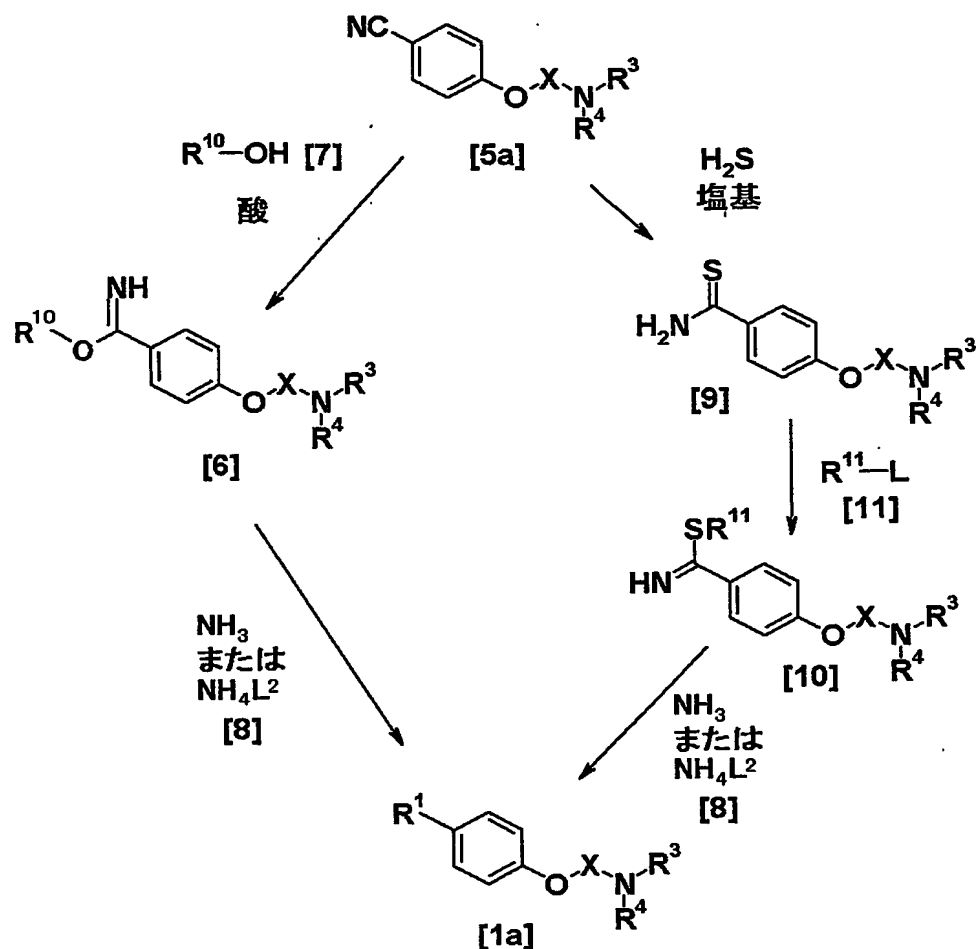
また、 R^9 がアミド基の場合、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J.Org.Chem.)、第33巻、第1679～1681頁、1968年などに記載の方法またはそれに準じた方法で実施できる。

【0049】

[製造法2]

一般式[1a]の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 2】



「式中、X、R¹、R³、R⁴およびLは、それぞれ前記と同様の意味を示し；R¹⁰、R¹¹は、アルキル基を；L²は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基をそれぞれ示す。」

【0050】

(2-a)

一般式 [6] の化合物は、酸の存在下、一般式 [5a] の化合物を一般式 [7] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、一般式 [7] の化合物を溶媒として用いるか、または、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルなどのエーテル類；並びに塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、これらは混合して使用しても

よい。

また、酸としては、塩化水素、臭化水素酸、過塩素酸、p-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~200倍モル、好ましくは、5~100倍モルであればよい。

この反応において、一般式〔7〕の化合物の使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~1000倍モル、好ましくは、10~100倍モルであればよい。

この反応は、通常、-30~150℃、好ましくは、10~50℃で30分間~24時間実施すればよい。

【0051】

一般式〔1 a〕の化合物は、一般式〔6〕の化合物をアンモニアまたは一般式〔8〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、一般式〔7〕の化合物を溶媒として用いるか、または、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセルソルブなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

一般式〔8〕の化合物としては、たとえば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムおよび酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられ、それらの使用量は、一般式〔6〕の化合物またはその塩に対して、1~100倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

この反応は、通常、0~150℃、好ましくは、20~120℃で1分間~24時間実施すればよい。

【0052】

(2-b)

一般式〔9〕の化合物は、塩基の存在下、一般式〔5 a〕の化合物を硫化水素と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される塩基としては、たとえば、アンモニア、ピリジン、トリエチルアミンおよびジエチルイソプロピルアミンなどが挙げられる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

硫化水素および塩基の使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して、それぞれ、1～500倍モルおよび1～100倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、0～150℃、好ましくは、10～100℃で1分間～24時間実施すればよい。

【0053】

一般式〔10〕の化合物は、一般式〔9〕の化合物を一般式〔11〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセルソルブなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びに酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

一般式〔11〕の化合物の使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して、1～100倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、-10～150℃、好ましくは、20～120℃で1分間～24時間実施すればよい。

【0054】

一般式〔1 a〕の化合物は、一般式〔10〕の化合物をアンモニアまたは一般式〔8〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、アセトンなどのケトン類；メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセルソルブなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

一般式〔8〕の化合物としては、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムおよび酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられ、それらの使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して、1～100倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

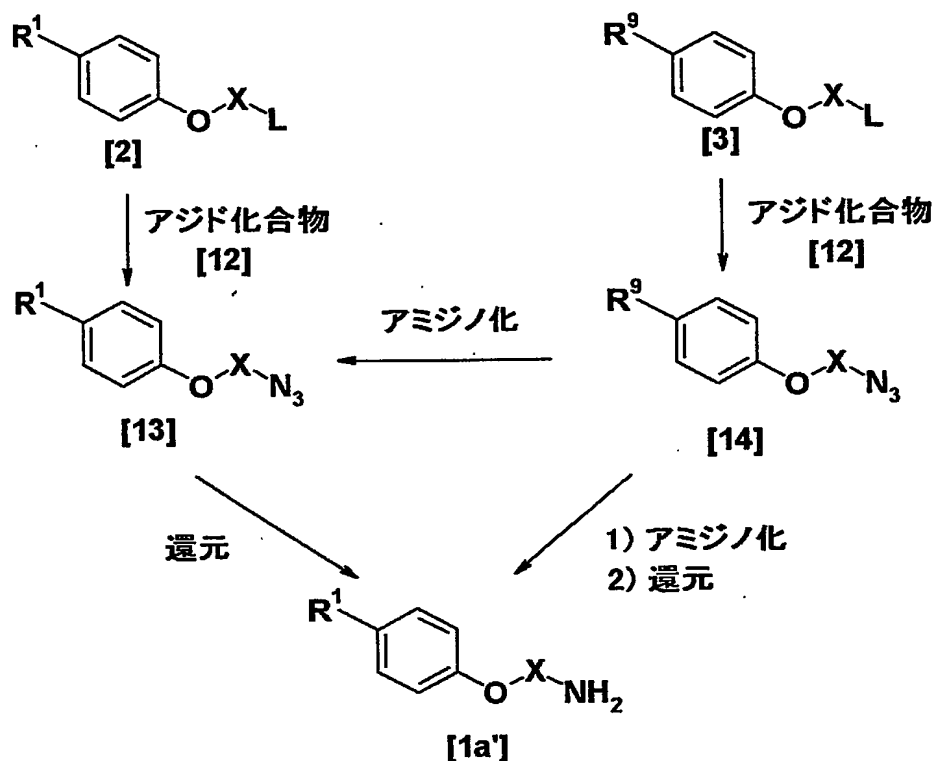
これらの反応は、通常、0～150℃、好ましくは、20～120℃で1分間～24時間実施すればよい。

【 0 0 5 5 】

〔製造法3〕

一般式〔1 a'〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 3】



「式中、X、 R^1 、 R^9 および L は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

一般式 [1a'] の化合物は、一般式 [2] を [12] の化合物と反応させ、一般式 [13] の化合物を得、ついで、一般式 [13] の化合物をたとえば、金属触媒を用いる水素添加反応、トリフェニルホスフィンもしくは水素化ホウ素ナトリウムなどを用いた公知の還元反応に付すことにより、または、一般式 [3] の化合物を [12] の化合物と反応させ、一般式 [14] の化合物を得、一般式 [14] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化し、一般式 [13] の化合物を得た後、公知の還元反応に付すことにより製造することができる。

【0056】

(3-a)

一般式 [13] の化合物は、一般式 [2] の化合物を [12] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,

N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる〔12〕の化合物としては、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化バリウムおよびアジ化セシウムなどが挙げられ、使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい。

【0057】

一般式〔1a'〕の化合物は、一般式〔13〕の化合物を公知の還元反応に付すことにより製造できる。

たとえば、金属触媒を用いた水素添加反応を用いる場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

金属触媒としては、酸化パラジウム、酸化白金、パラジウム-活性炭素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔13〕の化合物に対して0.001～1倍%（W/W）、好ましくは、0.01～0.5倍%（W/W）であればよい。

還元剤としては、水素およびギ酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [13] の化合物に対して1~100倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~100℃で1分~24時間実施すればよい。

【0058】

(3-b)

一般式 [14] の化合物は、製造法 (3-a) に準じ、一般式 [3] の化合物を [12] の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0059】

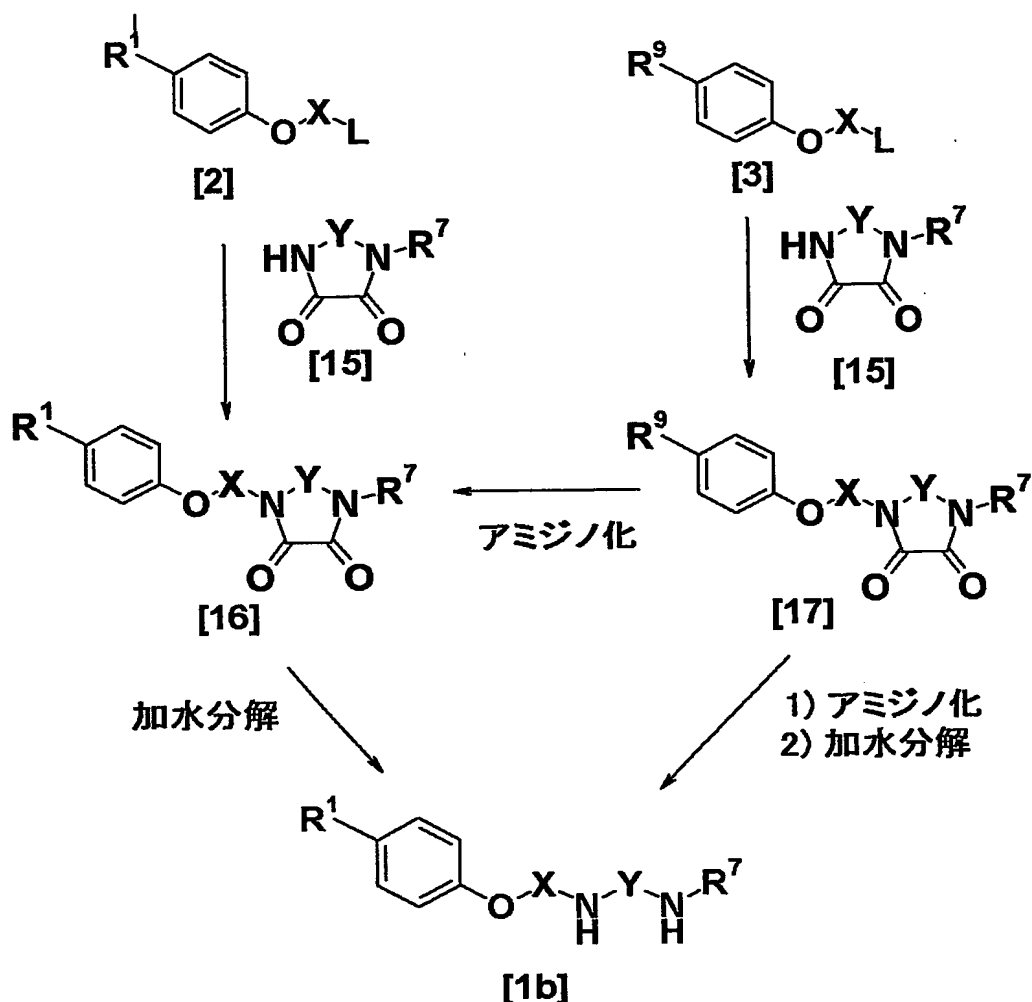
一般式 [1a'] の化合物は、一般式 [14] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミジノ化し、一般式 [13] の化合物を得た後、製造法 (3-a) に準じて還元反応に付すことにより製造することができる。

【0060】

[製造法4]

一般式 [1b] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 4】



「式中、X、Y、R¹、L、R⁷ および R⁹ は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

【0061】

一般式 [1b] の化合物は、一般式 [2] の化合物を一般式 [15] の化合物と反応させ、一般式 [16] の化合物を得、ついで、一般式 [16] の化合物を酸または塩基を用いた加水分解に付すことにより、または、一般式 [3] の化合物を一般式 [15] の化合物と反応させ、一般式 [17] の化合物を得、一般式 [17] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化し、一般式 [16] の化合物を得た後、酸または塩基を用いた加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0062】

(4-a)

一般式〔16〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔2〕の化合物を一般式〔15〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔15〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分~24時間実施すればよい。

【0063】

一般式〔1b〕の化合物は、一般式〔16〕の化合物を酸または塩基を用い、加水分解することにより得ることができる。

この反応に使用される溶媒としては、水および反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒であればよく、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル

、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に使用される酸としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸が挙げられ、その使用量は、一般式〔16〕の化合物に対して1～1000倍モル、好ましくは、1～100倍モルであればよい。

この反応に使用される塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどの水酸化アルカリなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔16〕の化合物に対して1～1000倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、0～150℃、好ましくは、0～100℃で、10分間～24時間実施すればよい。

【0064】

(4-b)

一般式〔17〕の化合物は、製造法(4-a)に準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔3〕の化合物を一般式〔15〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

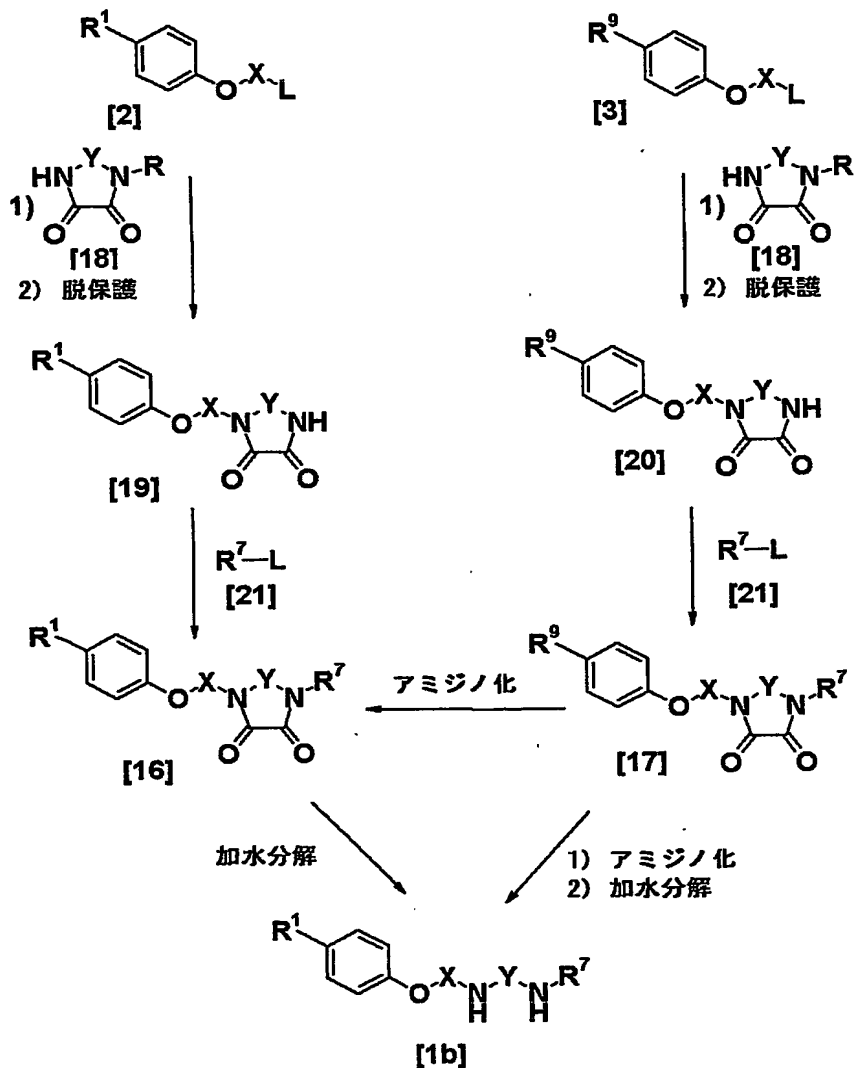
【0065】

一般式〔1b〕の化合物は、一般式〔17〕の化合物を製造法(1-b)に準じてアミジノ化し、一般式〔16〕の化合物を得た後、製造法(4-a)に準じ、加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0066】

[製造法5]

【式 5】



「式中、X、Y、R¹、L、R⁷ および R⁹ は、それぞれ前記と同様の意味を；
R はアミノ保護基を示す」

【0067】

一般式 [18] の化合物は、薬学雑誌、第99巻、第929～935頁、1979年などに記載の方法またはそれに準じた方法で製造することができる。

一般式 [19] および [20] の化合物は、たとえば、国際公開番号 WO 96 / 16947 に記載の方法またはそれに準じた方法により、それぞれ一般式 [2] および [3] の化合物を一般式 [18] の化合物と反応させた後、アミノ保護基を脱保護することにより製造することができる。

【0068】

一般式〔1 b〕の化合物は、一般式〔1 9〕の化合物を一般式〔2 1〕の化合物と反応させ、一般式〔1 6〕の化合物を得、ついで、一般式〔1 6〕の化合物を製造法（4 - a）に準じて加水分解に付すことにより、または、一般式〔2 0〕の化合物を一般式〔2 1〕の化合物と反応させ、一般式〔1 7〕の化合物を得、一般式〔1 7〕の化合物を製造法（1 - b）に準じてアミノ化し、一般式〔1 6〕の化合物を得た後、製造法（4 - a）に準じて加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0069】

（5 - a）

一般式〔1 6〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔1 9〕の化合物を一般式〔2 1〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔1 9〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応に用いられる一般式〔2 1〕の化合物の使用量は、一般式〔1 9〕の

化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルである

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい

【0070】

一般式 [1 b] の化合物は、一般式 [1 6] の化合物を製造法 (4-a) に準じて加水分解することにより得ることができる。

【0071】

(5-b)

一般式 [1 7] の化合物は、製造法 (5-a) に準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式 [2 0] の化合物を一般式 [2 1] の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0072】

(5-c)

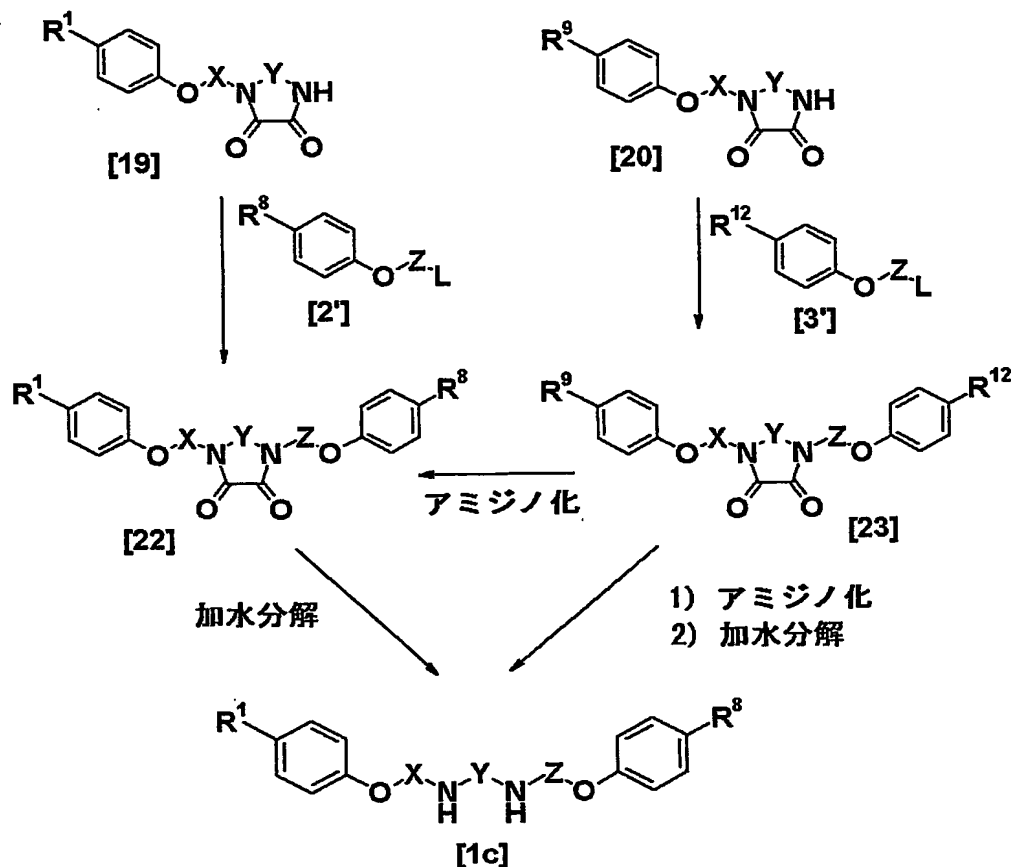
一般式 [1 b] の化合物は、一般式 [1 7] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化し、一般式 [1 6] の化合物を得た後、製造法 (4-a) に準じて加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0073】

[製造法 6]

一般式 [1 c] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 6】



「式中、 R^{12} は、シアノ基、アミド基および保護または置換されていてもよいアミノ基を；X、Y、Z、 R^1 、 R^8 、 R^9 および L は、前記したと同様の意味を示す。」

【0074】

一般式 [1c] の化合物は、一般式 [19] の化合物を一般式 [2'] の化合物と反応させ、一般式 [22] の化合物を得、ついで、一般式 [22] の化合物を製造法 (4-a) に準じて加水分解に付すことにより、または、一般式 [20] の化合物を一般式 [3'] の化合物と反応させ、一般式 [23] の化合物を得、一般式 [23] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化し、一般式 [22] の化合物を得た後、製造法 (4-a) に準じて加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0075】

(6-a)

一般式〔22〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔19〕の化合物を一般式〔2'〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔2'〕の化合物の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい。

【0076】

一般式〔1c〕の化合物は、一般式〔22〕の化合物を製造法（4-a）に準じて加水分解することにより得ることができる。

【0077】

（6-b）

一般式〔23〕の化合物は、製造法（6-a）に準じ、塩基の存在下または不

存在下、一般式 [20] の化合物を一般式 [3'] の化合物と反応させることにより製造することができる。

【0078】

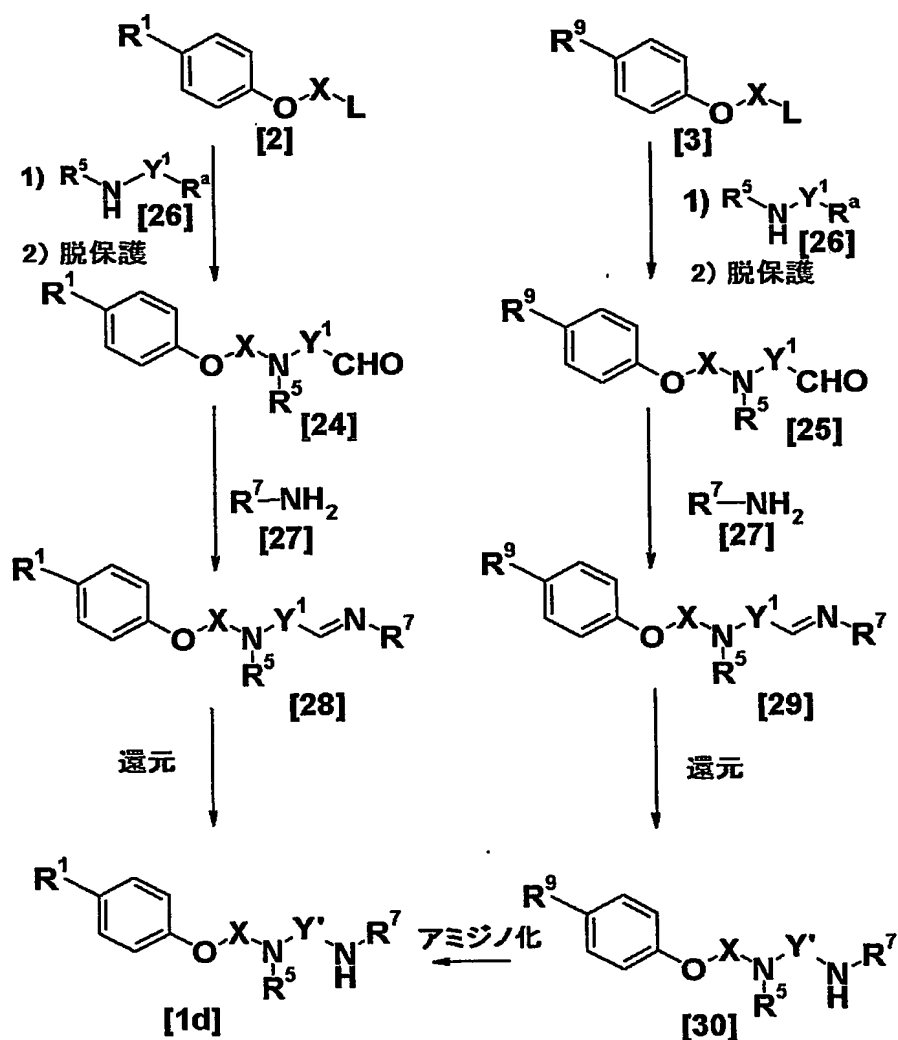
一般式 [1c] の化合物は、一般式 [23] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化し、一般式 [22] の化合物を得た後、製造法 (4-a) に準じて加水分解反応に付すことにより製造することができる。

【0079】

[製造法 7]

一般式 [1d] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 7】



「式中、 X 、 R^1 、 R^5 、 R^7 および R^9 は、それぞれ前記と同様の意味を； R^a は、保護されたアルデヒド基を； Y^1 は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキレンまたは C_{2-5} アルケニレン基を； Y' は、置換されていてもよい C_{2-6} アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を示す」。

一般式〔24〕および〔25〕の化合物は、製造法（1-a）に準じた方法により、それぞれ一般式〔2〕および〔3〕の化合物を一般式〔26〕の化合物と反応させた後、アルデヒド基の保護基を脱保護することにより製造することができる。

一般式〔1d〕の化合物は、一般式〔24〕の化合物を一般式〔27〕の化合物と反応させ、一般式〔28〕の化合物を得、ついで、一般式〔28〕の化合物を常法によって還元することにより、または、一般式〔25〕の化合物を一般式〔27〕の化合物と反応させ、一般式〔29〕の化合物を得、ついで、一般式〔29〕の化合物を常法によって還元し、一般式〔30〕の化合物を得、一般式〔30〕の化合物を製造法（1-b）に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0080】

（7-a）

一般式〔28〕の化合物は、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔24〕の化合物を一般式〔27〕の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウムおよびモレキュラーシーブスなどが挙げられる。

この反応で用いる一般式〔27〕の化合物の使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい。

【0081】

一般式〔1d〕の化合物は、一般式〔28〕の化合物を還元反応に付すことによって得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物；などが挙げられ、その使用量は、還元剤の種類により異なるがたとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔28〕の化合物に対して0.25倍モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、通常、-50～120℃、好ましくは、0～80℃で、10分～24時間実施

すればよい。

【0082】

(7-b)

一般式 [29] の化合物は、製造法 (7-a) に準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式 [25] の化合物を一般式 [27] の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

【0083】

一般式 [30] の化合物は、一般式 [29] の化合物を製造法 (7-a) に準じて還元することによって製造することができる。

【0084】

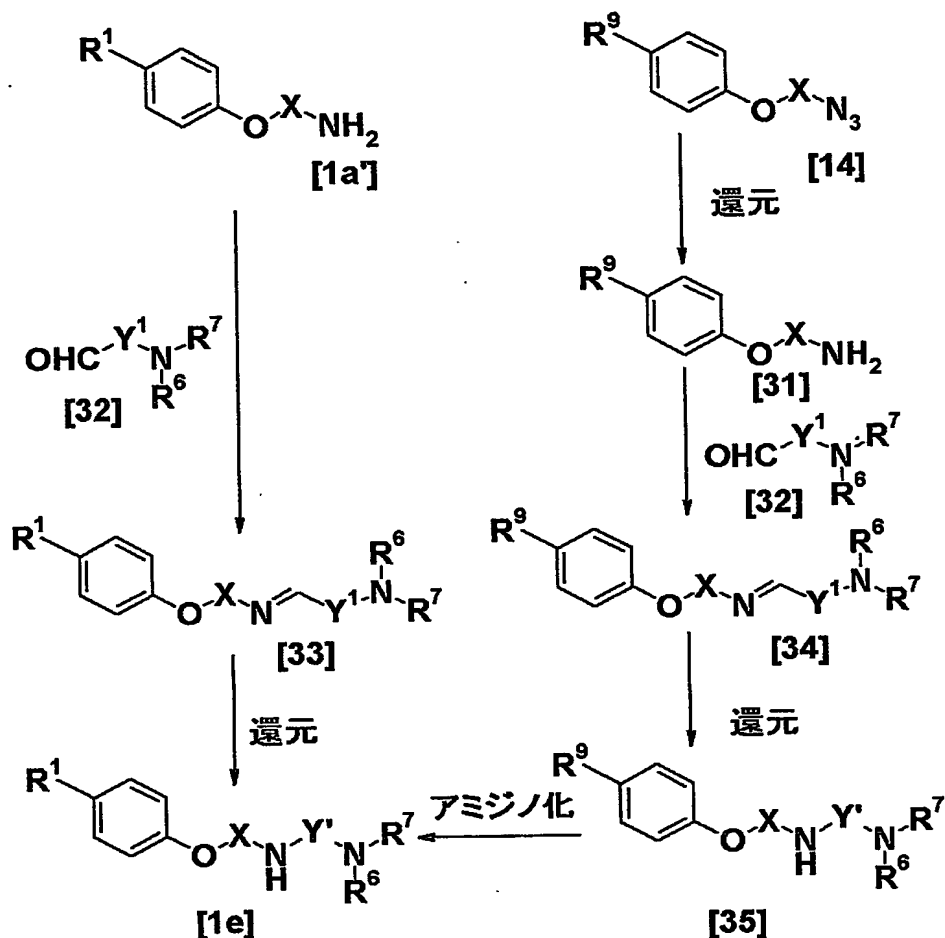
一般式 [1d] の化合物は、一般式 [30] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0085】

[製造法 8]

一般式 [1e] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 8】



「式中、X、 Y^1 、 Y' 、 R^1 、 R^6 、 R^7 および R^9 は、それぞれ前記と同様の意味を示す」。

【0086】

一般式 [31] の化合物は、一般式 [14] の化合物を製造法 (3-a) に準じた方法により還元することによって製造することができる。

一般式 [1e] の化合物は、製造法 (7-a) に準じ、一般式 [1a'] の化合物を一般式 [32] の化合物と反応させ、一般式 [33] の化合物を得、ついで、一般式 [33] の化合物を還元することにより、または、一般式 [31] の化合物を一般式 [32] の化合物と製造法 (7-a) に準じて反応させ、一般式 [34] の化合物を得、ついで、一般式 [34] の化合物を還元し、一般式 [35] の化合物を得、一般式 [35] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0087】

(8-a)

一般式 [33] の化合物は、製造法 (7-a) に準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式 [1a'] の化合物を一般式 [32] の化合物を脱水反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウムおよびモレキュラーシーブスなどが挙げられる。

この反応で用いる一般式 [32] の化合物の使用量は、一般式 [1a] の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分~24時間実施すればよい。

【0088】

一般式 [1e] の化合物は、一般式 [33] の化合物を製造法 (7-a) に準じ、還元反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、n-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロ

エタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物などが挙げられる。

この反応に用いられる還元剤の使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔33〕の化合物に対して0.25倍モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この還元反応は、通常、 $-50\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で10分～24時間実施すればよい。

【0089】

(8-b)

一般式〔34〕の化合物は、製造法(7-a)に準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔31〕の化合物を一般式〔32〕の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

【0090】

一般式〔35〕の化合物は、一般式〔34〕の化合物を製造法(7-a)に準じて還元することによって製造することができる。

【0091】

一般式〔1e〕の化合物は、一般式〔35〕の化合物を製造法(1-b)に準じてアミジノ化することによって製造することができる。

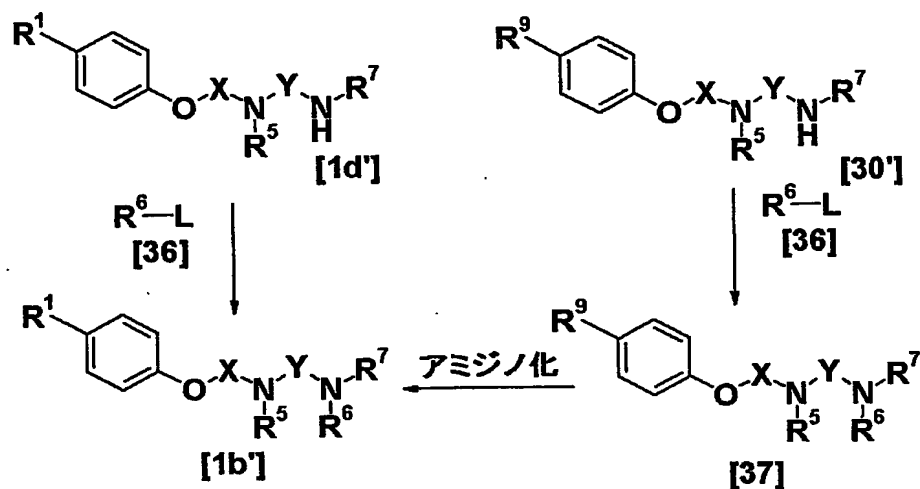
【0092】

〔製造法9〕

一般式〔1b'〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することが

できる。

【式 9】



「式中、X、Y、L、R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

一般式 [1 b'] の化合物は、一般式 [1 d'] の化合物を一般式 [3 6] の化合物と反応させることにより、または、一般式 [3 0'] の化合物を一般式 [3 6] の化合物と反応させ、一般式 [3 7] の化合物を得、一般式 [3 7] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0093】

(9-a)

一般式 [1 b'] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [1 d'] の化合物を一般式 [3 6] の化合物と反応させることによって製造できる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよび

ジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔1 d'〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔3 6〕の化合物の使用量は、一般式〔1 d'〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい。

【0094】

(9-b)

一般式〔3 7〕の化合物は、製造法(9-a)に準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔3 0'〕の化合物を一般式〔3 6〕の化合物と反応させることによって製造できる。

【0095】

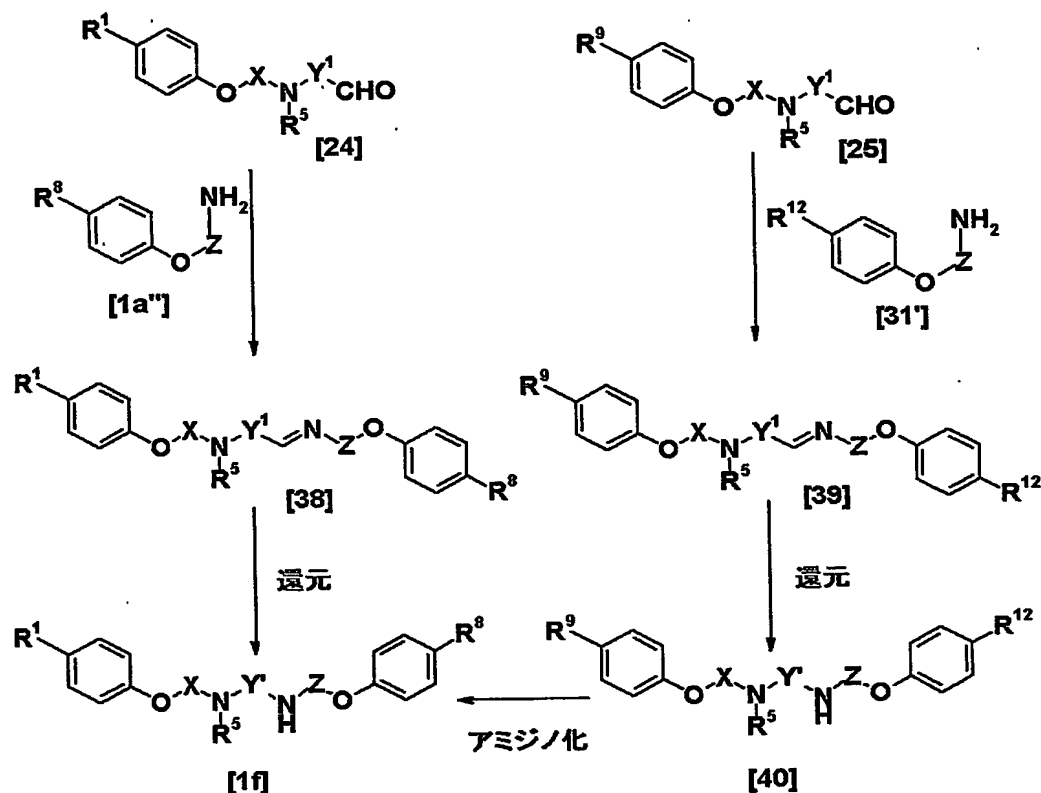
一般式〔1 b'〕の化合物は、一般式〔3 7〕の化合物を製造法(1-b)に準じてアミジノ化することによって製造することができる。

【0096】

[製造法10]

一般式〔1 f〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 10】



「式中、X、Y¹、Y'、Z、R¹、R⁵、R⁸、R⁹およびR¹²は、それぞれ前記と同様の意味を示す」。

一般式 [1f] の化合物は、製造法 (7-a) に準じ、一般式 [24] の化合物を一般式 [1a''] の化合物と反応させ、一般式 [38] の化合物を得、ついで、一般式 [38] の化合物を還元することにより、または、製造法 (7-a) に準じて一般式 [25] の化合物を一般式 [31'] の化合物と反応させ、一般式 [39] の化合物を得、ついで、一般式 [39] の化合物を還元し、一般式 [40] の化合物を得、一般式 [40] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0097】

(10-a)

一般式 [38] の化合物は、製造法 (7-a) に準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式 [24] の化合物を一般式 [1a''] の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウムおよびモレキュラーシーブスなどが挙げられる。

この反応で用いる一般式〔1 a'〕の化合物の使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分~24時間実施すればよい。

【0098】

一般式〔1 f〕の化合物は、一般式〔38〕の化合物を製造法（7-a）に準じ、還元反応に付すことにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、n-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化ジイソブチルアルミ

ニウム、水素化スズ化合物、ボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物などが挙げられる。

この反応に用いられる還元剤の使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔38〕の化合物に対して0.25倍モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この還元反応は、通常、 $-50\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、10分～24時間実施すればよい。

【0099】

(10-b)

一般式〔39〕の化合物は、製造法(7-a)に準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔25〕の化合物を一般式〔31'〕の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

【0100】

一般式〔40〕の化合物は、一般式〔39〕の化合物を製造法(7-a)に準じて還元することによって製造することができる。

【0101】

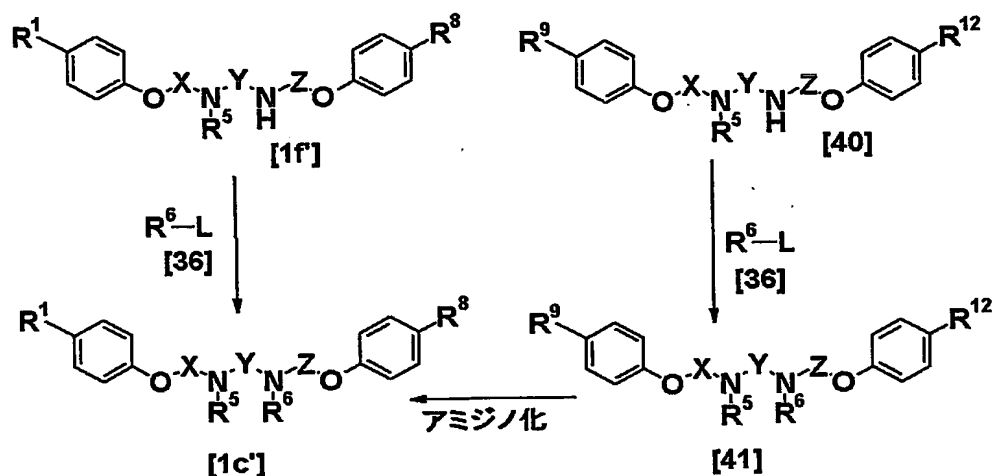
一般式〔1f〕の化合物は、一般式〔40〕の化合物を製造法(1-b)に準じてアミジノ化することによって製造することができる。

【0102】

〔製造法11〕

一般式〔1c'〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 11】



「式中、X、Y、Z、L、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および R^{12} は、それぞれ前記と同様の意味を示す」。

一般式 [1c'] の化合物は、一般式 [1f'] の化合物を一般式 [36] の化合物と反応させることにより、または、一般式 [40] の化合物を一般式 [36] の化合物と反応させ、一般式 [41] の化合物を得、一般式 [41] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0103】

(11-a)

一般式 [1c'] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [1f'] の化合物を一般式 [36] の化合物と反応させることによって製造できる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびジメチルセロソルブなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合し

て使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔1 f'〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔3 6〕の化合物の使用量は、一般式〔1 f'〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分～24時間実施すればよい。

【0 1 0 4】

(1 1 - b)

一般式〔4 1〕の化合物は、製造法(1 1 - a)に準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔4 0〕の化合物および一般式〔3 6〕の化合物と反応させることによって製造できる。

【0 1 0 5】

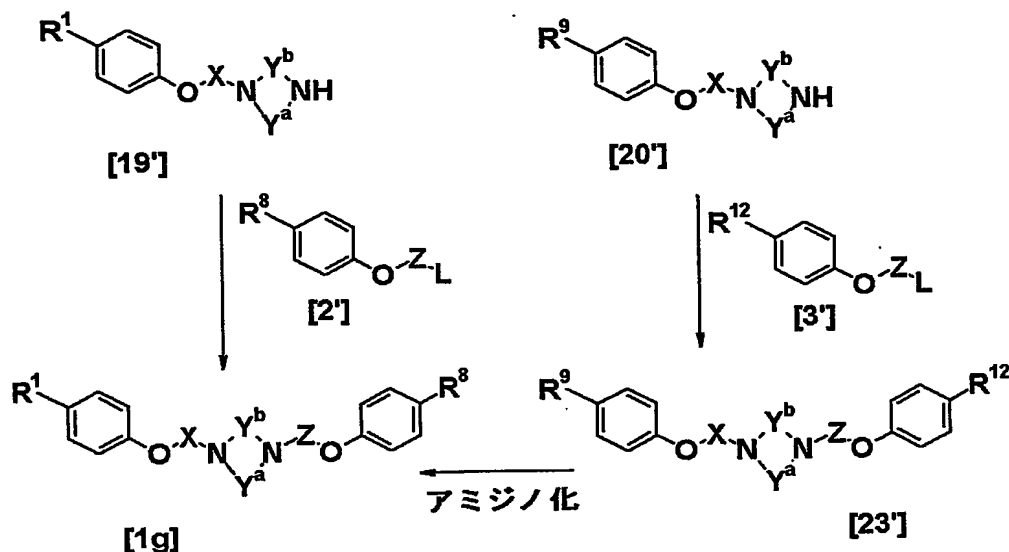
一般式〔1 c'〕の化合物は、一般式〔4 1〕の化合物を製造法(1 - b)に準じてアミノ化することによって製造することができる。

【0 1 0 6】

[製造法 1 2]

一般式〔1 g〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。

【式 12】



「式中、X、Y^a、Y^b、Z、L、R¹、R⁸、R⁹ および R¹² は、前記したと同様の意味を示す。」

【0107】

一般式 [1g] の化合物は、一般式 [19'] の化合物を一般式 [2'] の化合物と反応させることにより、または、一般式 [20'] の化合物を一般式 [3'] の化合物と反応させ、一般式 [23'] の化合物を得、一般式 [23'] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化に付すことにより製造することができる。

【0108】

一般式 [1g] の化合物は、一般式 [19'] の化合物を製造法 (6-a) に準じて反応させることにより得ることができる。

【0109】

一般式 [23'] の化合物は、一般式 [20'] の化合物を製造法 (6-a) に準じて反応させることにより得ることができる。

【0110】

一般式 [1g] の化合物は、一般式 [23'] の化合物を製造法 (1-b) に準じてアミノ化させることにより得ることができる。

【0111】

上記した製造法1～12における各々の化合物は、それらの塩を使用することもでき、その塩としては、一般式〔1〕で説明したと同様の塩が挙げられる。

上記した製造法1～12において得られた各々の製造中間体は、単離せずにつぎの反応に使用することもできる。

上記した製造法1～12における各々の化合物において、官能基、たとえば、アミノ基、環状アミノ基、ヒドロキシル基、アルデヒド基またはカルボキシル基などを有する化合物は、必要に応じ、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

【0112】

また、上記した製造法における化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

【0113】

本発明化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）的投与により、1日、0.01～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

【0114】

つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

試験例1 抗真菌作用

日本医真菌学会抗真菌剤感受性試験小委員会が提案する抗真菌剤感受性試験法〔ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・メディカル・マイコロジー（Japanese Journal of Medical Mycology）、第36巻、第1号、第62～64頁、1995年）に基づく

、微量液体希釈法により50%発育阻止濃度 (IC_{50}) を測定した。感受性測定培地には、シンセティック・アミノ・アシッド・メディウム、ファンガル (synthetic amino acid medium, fungal (SAAMF: (株) 日本生物材料センター製)) を用いた。サブロー寒天平板培地 (栄研化学) で、30℃、一夜培養したカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) TIMM 1623を滅菌生理食塩液に懸濁後、 1×10^4 cells/mLになるよう測定培地で希釈し、接種菌液とした。96穴マイクロプレート (平底: 住友ベークライト社製) に培地175 μ L、被験薬5 μ L (発育コントロールウェルには、薬剤希釈溶媒)、菌液20 μ Lを加え、ミキサーで攪拌した後、ウェルリーダーSME3400 (株式会社サイニクス社製) を使い、波長630nmにおける初発濁度を測定した。35℃で培養し、36時間後に同様に終末濁度を測定した。薬剤の希釈系列において、終末濁度から初発濁度を引いた値のうちで、発育コントロールの終末濁度から初発濁度を引いた値の50%値 (IC_{50} 計算値) と同等またはそれ以下の濁度を示す被験薬濃度で最も低い薬剤濃度の値を IC_{50} とした。各菌株に対する IC_{50} 値の結果を表5に示す。

【0115】

【表5】

実施例番号	IC_{50} (μ g/mL)
3	0.5
4	2
7	0.25
9	0.25
10	0.5
12	0.5
14	1
18	1
19	0.5
22	0.125

2 3	0.125
2 4	2
2 5	2
2 6	2
2 7	0.0078
2 8	0.0156
2 9	0.0625
3 0	0.0313

【 0 1 1 6 】

試験例 2 カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) によるマウス全身感染に対する治療効果

カンジダ・アルビカンス TIMM 1623 をサブロー寒天平板培地 (栄研化学社製) 上、30℃ で一夜培養した菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、 1×10^7 cells/mL の感染用菌液を調製した。この菌液を一群 5 匹の ICR 系雄性マウス (四週齢、体重 20 ± 1 g) の尾静脈に 0.2 mL (2×10^6 CFU/マウス) 接種した。2 時間後、被験化合物を滅菌生理食塩水で 0.01 mg/mL の濃度に調製した溶液 0.2 mL を背部皮下に 1 回投与した。対照群のマウスには、同量の滅菌生理食塩水を投与した。

感染 14 日目までマウスの生死を観察し、対照群に対する治療群の累積生存匹数の割合 (T/C) を求め、延命効果の指標とした。

その結果、実施例 27 の化合物は、0.1 mg/kg の投与で対照群よりマウスを延命させた。

【 0 1 1 7 】

【実施例】

つぎに、本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、B.W. シリカゲル、BW-127ZH (富士シリシア化学社製) を使用した。

各実施例において各略号は、以下の意味を有する。

d_6 -DMSO : 重ジメチルスルホキシド

【0118】

参考例 1

4-シアノフェノール2.78gを2-ブタノン40mLに溶解させ、室温で炭酸カリウム3.23g、1,4-ジブromo-2-ブテン5.00gを加え、70℃で4時間攪拌した。不溶物をセライトで用いて濾去した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で精製し、無色油状の4-〔〔(E)-4-ブromo-2-ブテニル〕オキシ〕ベンゾニトリル2.49gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：3.99(2H, dd, $J=7.3, 0.7\text{Hz}$), 4.61(2H, dd, $J=5.1, 0.7\text{Hz}$), 5.92-6.02(1H, m), 6.08(1H, dtt, $J=15.4, 7.3, 0.7\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.56-7.62(2H, m)

【0119】

参考例 2

1-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ピペラジンジオン0.79gをN,N-ジメチルホルムアミド9.0mLに溶解させ、氷冷下、60%水素化ナトリウム0.12gを加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下、4-(4-ブromoブトキシ)ベンゾニトリル0.84gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液6.0mLを滴下し、室温で75分間攪拌した。反応混合物に水30mLおよびクロロホルム30mLを加え、有機層を分取した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メチルアルコール＝20：1〕で精製し、白色固形物の4-〔4-〔4-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル〕ブトキシ〕ベンゾニトリル1.16gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：1.70-1.90(4H, m), 3.42-3.48(4H, m), 3.53(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 3.81(3H, s), 4.03(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.63(2H, s), 6.42-6.48(2H, m), 6.90-6.94(2H, m), 7.24-7.28(1H, m), 7.50-7.59(2H, m)

【0120】

参考例 3

4 - { 4 - [4 - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] ブトキシ } ベンゾニトリル 1.09g をアニソール 2.5mL に懸濁させ、室温下、トリフルオロ酢酸 12.5mL を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; クロロホルム : エチルアルコール = 30 : 1] で精製し、白色固形物の 4 - [4 - (2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) ブトキシ] ベンゾニトリル 0.30g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 1.76-1.88(4H, m), 3.54-3.62(6H, m), 4.05(2H, t, J=5.6Hz), 6.90-6.96(2H, m), 7.50-7.60(2H, m), 8.46(1H, brs)

【 0 1 2 1 】

参考例 4

参考例 2 ~ 3 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [2 - (2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) エトキシ] ベンゾニトリル
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値 : 3.55-3.60(2H, m), 3.75-3.82(2H, m), 3.91(2H, t, J=5.0Hz), 4.27(2H, t, J=5.0Hz), 6.91-6.96(2H, m), 7.47(1H, brs), 7.57-7.63(2H, m)

【 0 1 2 2 】

実施例 1

4 - (4 - ブロモブトキシ) ベンゾニトリル 0.50g をエチルアルコール 5mL に溶解させ、6 - アミノヘキサン酸メチルエステル塩酸塩 1.1g、トリエチルアミン 1.4mL を順次加えた後、4 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に水 20mL を加え、酢酸エチル 20mL で 5 回抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; クロロホルム : メチルアルコール = 30 : 1] で精製し、無色油状の 6 - { [4 - (4 - シアノフェノキシ) ブチル] アミノ } ヘキサン酸メチルエステル 0.65g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.35-1.45(2H, m), 1.58-1.70(2H, m), 1.84-2.00(4H, m), 2.05-2.20(2H, m), 2.30(2H, t, J=7.2Hz), 2.90-3.10(4H, m), 3.66(3H, s), 4.02(2H, t, J=5.9Hz), 6.90-6.56(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 9.41(1H, brs).

【0123】

実施例 2

6- { [4- (4-シアノフェノキシ) ブチル] アミノ } ヘキサン酸メチルエステル0.65gをエチルアルコール7.0mLに溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込み、室温にて2日間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエチルアルコール7.0mLに溶解させ、酢酸アンモニウム0.38gを加え、2時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去し、さらに得られた残留物に酢酸エチル10mLを加え、固形物を濾取した。得られた固形物を水6mLに溶解させ、6mol/L塩酸2mLを加え、1時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にイソプロピルアルコールを加え、濾取し、無色固形物の6- [(4- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} ブチル) アミノ] ヘキサン酸塩酸塩0.34gを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3320, 1677, 1611

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: 1.25-1.40(2H, m), 1.45-1.58(2H, m), 1.58-1.69(2H, m), 1.72-1.90(4H, m), 2.22(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.80-2.99(4H, m), 4.08-4.25(2H, m), 7.16(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.86(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.91(2H, brs), 9.00(2H, brs), 9.24(2H, brs)

【0124】

実施例 3

実施例 1 と同様にして 6- { [4- (4-シアノフェノキシ) プロピル] アミノ } ヘキサン酸メチルエステルを得、さらに実施例 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

6- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] ヘキサン酸塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3122, 1700, 1676, 1608

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.25-1.40(2H, m), 1.45-1.60(2H, m), 1.60-1.72(2H, m), 2.12-2.26(4H, m), 2.86(2H, brs), 3.02(2H, brs), 4.22(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.16(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.1-9.4(6H, m), 12.1(1H, brs)

【 0 1 2 5 】

実施例 4

実施例 1 と同様にして 4 - [3 - (メチルアミノ) プロポキシ] ベンズニトリルを得、実施例 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [3 - (メチルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 3164, 2797, 1676, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.13-2.21 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.01-3.08 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.21 (2H, brs), 9.46 (4H, brs)

【 0 1 2 6 】

実施例 5

4 - (4 - ブロモブトキシ) ベンズニトリル 0.80g をジメチルスルホキシド 8.0 mL に溶解させ、アジ化ナトリウム 0.23g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水 30 mL、酢酸エチル 20 mL を加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、無色油状の 4 - (4 - アジドブトキシ) ベンズニトリル 0.71g を得た。

IR (ニート) cm^{-1} : 2224, 2098, 1606

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.74-1.96 (4H, m), 3.38 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.90-6.98 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m)

【 0 1 2 7 】

実施例 6

4 - (4 - アジドブトキシ) ベンズニトリル 0.70g をエチルアルコール 7.0 mL に溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込んだ。室温で 12 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 7.0 mL に懸濁させ、酢酸アンモニウム 0.57g を加え、3 時間加熱還流した後室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチル 10 mL 加え、濾取し、白色固形物の 4 - (4 - アジドブトキシ) ベンズアミジン酢酸塩 0.95g を得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 3252, 2957, 2096, 1700, 1612

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.60-1.90 (7H, m), 3.42 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=6.$

2Hz), 7.15(2H,d,J=8.8Hz), 7.3(3H,brs), 7.84(2H,d,J=8.8Hz)

【 0 1 2 8 】

実施例 7

4 - (4 - アジドブトキシ) ベンズアミジン 0.48g をメチルアルコール 5.0mL に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.08g を加えた後、水素雰囲気下、常温常圧で 7.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエチルアルコール 10mL に溶解させ、10mol/L 塩化水素エチルアルコール溶液を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を 2 - プロピルアルコールで再結晶し、4 - (4 - アミノブトキシ) ベンズアミジン塩酸塩 0.20g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3043, 1668, 1608,

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.65-1.86(4H,m), 2.84(2H,t,J=7.3Hz), 4.11(2H,t,J=6.1Hz), 7.16(2H,d,J=9.0Hz), 7.8(3H,brs), 7.87(2H,d,J=9.0Hz), 9.0(1H,brs), 9.3(2H,brs)

【 0 1 2 9 】

実施例 8

実施例 5 ~ 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (2 - アミノエトキシ) ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3121, 1669, 1611,

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.23(2H,t,J=5.1Hz), 4.32(2H,t,J=5.1Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.46(7H,brs), 7.85-7.92(2H,m)

【 0 1 3 0 】

実施例 9

実施例 5 ~ 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - アミノプロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3346, 3100, 1668, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.04-2.12(2H,m), 2.90-3.00(2H,brm), 4.21(2H,t,J=6.2Hz), 7.17(2H,d,J=8.9Hz), 7.89(2H,d,J=8.9Hz), 8.24(2H,brs), 9.11(1H,brs), 9.31(2H,brs)

【 0 1 3 1 】

実施例 1 0

実施例 5 ～ 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [(5 - アミノペンチル) オキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3353, 1676, 1610

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.41-1.52(2H,m), 1.59-1.69(2H,m), 1.69-1.80(2H,m), 2.78(2H,brs), 4.09(2H,t,J=6.3Hz), 7.15(2H,d,J=9.1Hz), 7.86(2H,d,J=9.1Hz), 7.98(2H,brs), 8.99(2H,brs), 9.23(2H,brs)

【 0 1 3 2 】

実施例 1 1

実施例 5 ～ 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [(6 - アミノヘキシル) オキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3039, 1677, 1609

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.41(2H,brs), 1.58-1.66(2H,m), 1.69-1.78(2H,m), 2.73-2.81(2H,m), 4.10(2H,t,J=5.6Hz), 7.15(2H,d,J=8.4Hz), 7.94(2H,d,J=8.4Hz), 8.24(2H,brs), 9.00-9.30(3H,brm), 9.43(2H,brs)

【 0 1 3 3 】

実施例 1 2

4 - [3 - (2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) プロポキシ] ベンズアミジン酢酸塩 0.20g を 6mol/L 塩酸 5.0mL に溶解させ、1 時間加熱還流し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエチルアルコールで濾取し、無色固形物の 4 - [3 - (2 - アミノエチルアミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩 0.14g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 3368, 2716, 1674, 1608

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.10-2.21(2H,m), 3.12(2H,t,J=6.8Hz), 3.25(4H,s), 4.25(2H,t,J=6.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.91(2H,d,J=8.8Hz), , 8.63(2H, brs), 9.18(2H,brs), 9.36(2H,brs), 9.98(2H,brs),

【 0 1 3 4 】

実施例 1 3

{4-[3-(2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)プロポキシ]フェニル}
 } (イミノ)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル0.30gをN,N-ジメチルホルムアミド3.9mLに溶解させ、氷冷下、60%水素化ナトリウム31mgを加え、室温で30分間攪拌した。ついで、反応混合物に6-ブロモヘキサン酸エチルエステル0.12mLを滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物に氷20mLおよび酢酸エチル20mLを加え、1mol/L塩酸でpH5に調整した後、水層を分取した。得られた水層を1mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10.5に調整した後、酢酸エチル50mLで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にトルエンおよびジイソプロピルエーテルを加え、濾取し、白色固形物の6-[4-(3-{4-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] (イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]ヘキサン酸エチルエステル0.10gを得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 3374, 1734, 1692, 1616

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.30-1.40(2H, m), 1.55(9H, s), 1.55-1.70(4H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.29(2H, t, J=7.4Hz), 3.40-3.60(6H, m), 3.67(2H, t, J=6.9Hz), 4.06(2H, t, J=6.0Hz), 4.11(2H, q, J=7.1Hz), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.8Hz)

【0135】

実施例 14

6-[4-(3-{4-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] (イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]ヘキサン酸エチルエステル95mgを6mol/L塩酸1.8mLに溶解させ、5時間加熱還流した。反応終了後、6mol/L塩酸を減圧留去し、得られた残留物にエチルアルコールを加え、濾取し、白色固形物の6-({2-[(3-{4-[アミノ (イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)アミノ]エチル}アミノ)ヘキサン酸塩酸塩73mgを得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 3369, 2749, 1718, 1670, 1610

¹H-NMR(D₂O) δ 値: 1.2-1.3(2H, m), 1.4-1.7(4H, m), 2.0-2.3(4H, m), 2.9-3.1(2H, m), 3.1-3.4(6H, m), 4.0-4.2(2H, m), 6.9-7.1(2H, m), 7.6-7.7(2H, m)

【0136】

実施例 15

実施例 13～14と同様にしてつぎの化合物を得た。

N- {2- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] エチル} -β-アラニン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3377, 3237, 2763, 1724, 1684, 1609¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.10-2.20(2H,m), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.09-3.18(4H,m), 3.29(4H,brs), 4.22(2H,t,J=6.0Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.85(2H,d,J=8.8Hz), 8.90(2H,brs), 9.21(2H,brs)

【0137】

実施例 16

実施例 13～14と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- ({2- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] エチル} アミノ) 酪酸塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 2770, 1718, 1670, 1609

¹H-NMR(d₆-DMSO-D₂O) δ 値: 1.8-1.9(2H,m), 2.1-2.2(2H,m), 2.39(2H,t,J=7.4Hz), 3.00(2H,t,J=7.6Hz), 3.17(2H,t,J=7.6Hz), 3.30(4H,s), 4.21(2H,t,J=5.8Hz), 7.17(2H,d,J=9.0Hz), 7.83(2H,d,J=9.0Hz)

【0138】

実施例 17

実施例 13～14と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- (3- { [2- (メチルアミノ) エチル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 2722, 1669, 1610

¹H-NMR(d₆-DMSO+D₂O) δ 値: 2.14-2.21(2H,m), 2.68(3H,s), 3.22(2H,t,J=7.6Hz), 3.30-3.37(4H,m), 4.19-4.23(2H,m), 7.19(2H,d,J=8.8Hz), 7.82(2H,d,J=8.8Hz)

【0139】

実施例 18

実施例 1 3 ~ 1 4 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - { [2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ } プロポキシ) ベンズア
ミジン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3318, 2771, 1673, 1609

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 0.94(3H,t,J=7.0Hz), 1.6-1.8(2H,m), 2.18(2H,brs), 2.
90(2H,brs), 3.13(2H,brs), 3.34(4H,brs), 4.25(2H,brs), 7.1-7.7(2H,m), 7.1
8(2H,d,J=6.8Hz), 7.89(2H,d,J=6.8Hz), 9.19(2H,brs), 9.30(2H,brs)

【 0 1 4 0 】

実施例 1 9

実施例 1 3 ~ 1 4 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - { [2 - (ヘキシルアミノ) エチル] アミノ } プロポキシ) ベンズア
ミジン塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 2772, 1676, 1610

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 0.88(3H,t,J=6.6Hz), 1.2-1.4(6H,m), 1.6-1.7(2H,m), 2
.1-2.2(2H,m), 2.8-3.0(2H,m), 3.0-3.2(2H,m), 3.2-3.4(4H,m), 3.5(2H, brs),
4.2-4.3(2H,m), 7.17(2H,d,J=7.8Hz), 7.87(2H,d,J=7.8Hz), 9.16(2H,brs), 9.
25(2H,brs)

【 0 1 4 1 】

実施例 2 0

4 - [3 - (2 , 3 - ジオキソー 1 - ピペラジニル) - プロポキシ] - ベンゾ
ニトリル 2.19g を N , N - ジメチルホルムアミド 24.0mL に溶解させ、60%水素化ナ
トリウム 0.32mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、4 - (3 - プロモー
プロポキシ) - ベンゾニトリル 1.92g の N , N - ジメチルホルムアミド溶液 8.0mL を
滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 30mL およびクロロホルム 30mL を
加え、1mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。得られた有機層を水
および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶
媒を留去し、白色固形物の 4 - (3 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プ
ロピル] - 2 , 3 - ジオキソー 1 - ピペラジニル } プロポキシ) ベンゾニトリル 3
.30g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2222, 1660, 1603

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.96-2.03(4H, m), 3.50(4H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.55(4H, s), 4.09(4H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.07-7.11(4H, m), 7.74-7.78(4H, m)

【0142】

実施例 2 1

4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾニトリル 2.16g をエチルアルコール 50.0mL に懸濁させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込み、室温で 12 時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色固形物の 4 - {3 - [4 - (3 - {4 - [エトキシ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンゼンイミドカルボン酸エチルエステル塩酸塩 2.95g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3393, 2875, 1684, 1608

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.47(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.95-2.05(4H, m), 3.46-3.62(8H, m), 4.15(4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.61(4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 7.16(4H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.16(4H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 11.22(1H, brs), 11.96(1H, brs)

【0143】

実施例 2 2

4 - {3 - [4 - (3 - {4 - [エトキシ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンゼンイミドカルボン酸エチルエステル塩酸塩 2.69g をエチルアルコール 45.0mL に懸濁させ、酢酸アンモニウム 1.60g を加えた。3 時間加熱還流した後、反応混合物を室温まで冷却し、析出物を濾取し、無色固形物の 4 - {3 - [4 - (3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン酢酸塩 2.51g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3117, 1670, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 値: 1.90(3H, s), 2.10-2.20(4H, m), 3.64-3.76(8H, m), 4.16(4H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.10-7.20(4H, m), 7.75-7.80(4H, m)

【0144】

実施例 2 3

実施例 2 1 ~ 2 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 2 - [4 - (2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] エトキシ } ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3203, 1674, 1612

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.89(6H,s), 3.67(4H,s), 3.76(4H,t,J=4.8Hz), 4.26(4H,t,J=4.8Hz), 7.16(4H,d,J=8.8Hz), 7.81(4H,d,J=8.8Hz)

【 0 1 4 5 】

実施例 2 4

実施例 2 1 ~ 2 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 4 - [4 - (4 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } ブチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] ブトキシ } ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3134, 3049, 1654, 1610

¹H-NMR(CD₃OD) δ 値: 1.80-1.86(8H,m), 1.90(6H,s), 3.56(4H,t,J=6.6Hz), 3.65(4H,s), 4.14(4H,t,J=5.5Hz), 7.10-7.14(4H,m), 7.75-7.80(4H,m)

【 0 1 4 6 】

実施例 2 5

実施例 2 1 ~ 2 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 3 - [4 - (2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3346, 3128, 1670, 1608

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.97-2.04(2H,m), 2.08(6H,s), 3.53(2H,t,J=6.8Hz), 3.55-3.60(2H,m), 3.67-3.71(2H,m), 3.77(2H,t,J=5.4Hz), 4.11(2H,t,J=6.0Hz), 4.27(2H,t,J=5.4Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.18(2H,d,J=9.0Hz), 7.86(2H,d,J=8.8Hz), 7.90(2H,d,J=9.0Hz), 9.22(8H,brs)

【 0 1 4 7 】

実施例 2 6

実施例 2 1 ~ 2 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-({(E)-4-[4-(3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]-2-ブテニル}オキシ)ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3164, 1669, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.96(6H,s), 2.10-2.20(2H,m), 3.58-3.74(6H,m), 4.10(2H,d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.21(2H,t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.75(2H,d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.86(1H,dt, $J=15.6, 5.4\text{Hz}$), 5.93(1H,dt, $J=15.6, 4.9\text{Hz}$), 7.04(2H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10-7.20(2H,m), 7.70-7.82(4H,m)

【0148】

実施例 27

4-{3-[4-(3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]プロポキシ}ベンズアミジン酢酸塩1.76gを6mol/L塩酸30.0mLに溶解させ、5時間加熱還流した。反応終了後、6mol/L塩酸を減圧留去した。得られた残留物にエチルアルコールを加え、濾取し、無色固形物の4-[3-({2-[3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)アミノ]エチル}アミノ)プロポキシ]ベンズアミジン塩酸塩1.29gを得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3306, 3162, 2714, 1674, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.14-2.22(4H,m), 3.14(4H,brs), 3.38(4H,s), 4.24(4H,t, $J=6.1\text{Hz}$), 7.18(4H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.87(4H,d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.03(4H,brs), 9.27(4H,brs), 9.82(4H,brs)

【0149】

実施例 28

実施例 27と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-[2-({2-[2-(4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ)エチル]アミノ]エチル}アミノ)エトキシ]ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3312, 3097, 1662, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.41-3.54(8H,m), 4.44(4H,brs), 7.24(4H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.90(2H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 9.11(4H,brs), 9.32(4H,brs), 9.98(2H,brs)

【 0 1 5 0 】

実施例 2 9

実施例 2 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [4 - ({ 2 - [(4 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ }
ブチル) アミノ] エチル } アミノ) ブトキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} : 3320, 3164, 2717, 1676, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.84(8H, brs), 3.02(4H, brs), 3.30-3.40(4H, m), 4.13(4H, brs), 7.17(4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87(4H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 9.04(4H, brs), 9.27(4H, brs), 9.68(3H, brs)

実施例 3 0

実施例 2 7 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [3 - ({ 2 - [(2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) アミノ] エチル } アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3335, 3124, 2772, 1671, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20(2H, brs), 3.14(2H, brs), 3.30-3.60(6H, brm), 4.26(2H, brs), 4.46(2H, brs), 7.17(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25(4H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.80-8.00(4H, brm), 9.19(4H, brs), 9.30-9.50(4H, brm), 10.05(4H, brs)

【 0 1 5 1 】

【発明の効果】

一般式 [1] で表される新規なベンズアミジン誘導体またはその塩は、強い抗真菌活性を有し、ヒトおよび動物の真菌性疾患の予防、治療に有用である。

【書類名】 要約書

【課題】

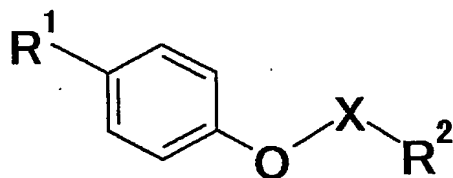
強い抗真菌活性を有し、ヒトおよび動物の真菌性疾患の予防、治療に有用な化合物を提供すること。

【解決手段】

一般式

【化 1】

一般式



「式中、 R^1 、 R^2 および X は、明細書に記載の通り。」

で表されるベンズアミジン誘導体またはその塩は、抗真菌剤として有用である。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003698]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

氏 名 富山化学工業株式会社